

首下がりで発症した抗 SRP 抗体陽性壊死性ミオパチーの 1 例

櫛村由紀恵^{1)*} 滋賀 健介¹⁾ 向井 麻央¹⁾
吉田 誠克¹⁾ 水野 敏樹¹⁾ 中川 正法¹⁾

要旨：症例は 87 歳女性である。首下がりで発症し、その後近位筋筋力低下が亜急性に進行した。CK 2,708 IU/l と高値、免疫沈降法で抗 SRP 抗体陽性。骨格筋 CT で頸部屈筋群・傍脊柱筋優位の筋萎縮と脂肪変性を呈した。筋病理で散在性の筋線維壊死と myophagia をみとめ、CD68 陽性細胞が主体であったことから、抗 SRP 抗体陽性の壊死性ミオパチーと診断した。抗 SRP 抗体陽性ミオパチーの中に、頸部伸筋優位に障害され首下がりが生じる症例があると考え、報告した。

(臨床神経 2013;53:41-45)

Key words：壊死性ミオパチー、抗 SRP 抗体、首下がり、頸部伸筋

はじめに

一般的に多発筋炎・皮膚筋炎・壊死性ミオパチーなどの炎症性ミオパチーでは、頸部屈筋群の筋力が伸筋群に比して低下するため、重力に抗して頸部を挙上することが困難なことが多く、首下がりを呈することはまれである¹⁾。一方、頸部伸筋の限局性筋炎など局在性ミオパチーにおいて首下がりを呈する症例が報告され²⁾、また、炎症性ミオパチーであっても首下がりを呈する症例がまれながら存在する^{3)~6)}。今回、首下がり・腰曲がりて発症した抗 SRP (signal recognition particle) 抗体陽性の壊死性ミオパチーの 1 例を経験し、骨格筋 CT にて頸部伸筋群優位の筋変性が示唆されたので報告する。

症 例

症例：87 歳、女性

主訴：首下がり、腰曲がり、四肢筋力低下

既往歴：甲状腺悪性腫瘍摘出術、甲状腺機能低下症、僧帽弁閉鎖不全症、高血圧症。

内服歴：レボチロキシン 50 µg、アルファカルシドール 25 µg、マレイン酸エナラプリル 5 mg、ニコランジル 5 mg、ベラプロストナトリウム 25 µg。

現病歴：2009 年 8 月頃、徐々に首が下がっていることに気がついた。立って歩いていると 1 分以内に首が下がり、また朝よりは夕方に首下がりが強かった。同年 9 月、背中が曲がってきたため杖をついて歩くようになった。同時期より洗

濯物が干しにくくなり、歩きにくさが出現し、また階段も登るのが困難になった。2010 年 1 月、首下がりと筋力低下の原因検査目的で入院となった。

家族歴：特記すべきことなし。

一般身体所見：身長 147.0 cm、体重 41.1 kg、体温 37.0°C、血圧 98/49 mmHg、脈拍 55 回/分・整。呼吸音正常。収縮期雑音を Erb 領域に聴取。皮疹なし。

神経学的所見：眼球運動正常、顔面筋力は正常。軟口蓋の挙上は良好で、嚥下障害はみとめない。舌の萎縮や舌運動に異常なし。胸鎖乳突筋・僧帽筋で徒手筋力テスト (MMT) 4 程度の筋力低下をみとめた。筋萎縮を頸部・両側肩甲帯・大腿屈筋群・腓腹筋にみとめた。筋痛はなし。MMT での筋力評価は以下の通りで、体幹筋・近位筋に左右対称性の筋力低下をみとめた。頸部屈筋 3、頸部伸筋 2、背筋 3、腹筋 3、棘上筋 4、三角筋 4、上腕二頭筋 5、上腕三頭筋 5、腸腰筋 2、大腿四頭筋 4、大腿屈筋群 4、前脛骨筋 5、腓腹筋 5。直立位では首下がり・前傾姿勢をみとめ、体幹を杖でささえて直立位をとることは可能であったが持続性に乏しく、1 分以内に前傾姿勢に戻った。深部腱反射・感覚系・協調運動系は正常。

入院時検査所見：尿検査正常。血算正常。血液生化学では、CK 2,708 IU/l、Aldolase 24.8 U/l、AST 140 IU/l、ALT 113 IU/l と筋原性酵素とトランスアミナーゼの上昇をみとめた。CRP 0.02 mg/dl、赤沈 1 時間値 14 mm。電解質・腎機能・甲状腺機能は正常。抗核抗体は 80 倍であったが、抗 SS-A 抗体・抗 SS-B 抗体・抗 Jo-1 抗体・抗アセチルコリンレセプター抗体は陰性。抗 SRP 抗体は免疫沈降法で陽性。心電図・胸部レントゲンは正常。神経伝導検査は正常。右小指外転筋・右鼻筋・右僧帽筋で反復神経刺激試験を施行したが、いずれも

*Corresponding author: 京都府立医科大学神経内科 [〒 602-8566 京都市上京区河原町通広小路 上ル梶井町 465]

¹⁾ 京都府立医科大学神経内科

(受付日：2012 年 4 月 15 日)

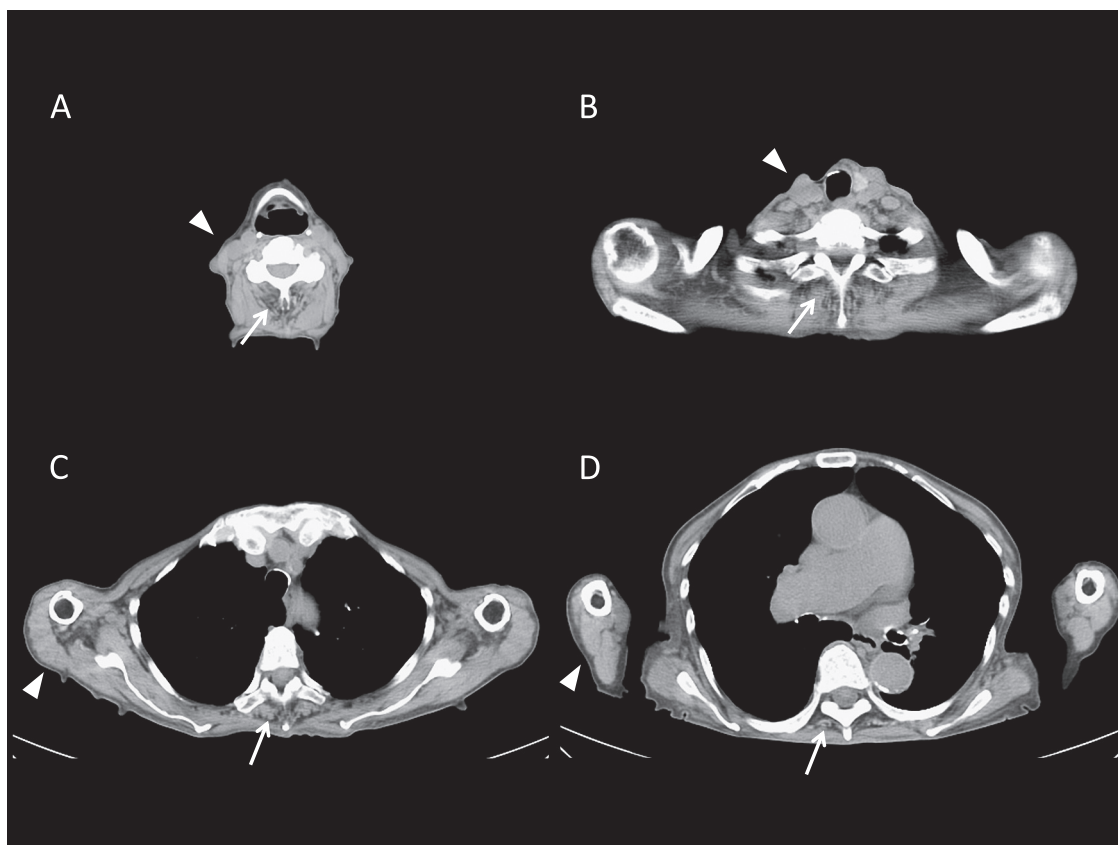


Fig. 1 Computed tomography (CT) of the neck and paraspinal muscles.

The multifidus and semispinalis muscles of neck showed atrophy and scattered areas with low density, suggesting fatty degeneration (arrows, A and B). The paraspinal muscles of thoracic spine also showed atrophy and areas with low density (arrows, C and D). The volume and the density in neck flexors (arrowheads, A and B) and triceps brachii muscles (arrowheads, C and D) remained rather intact.

漸減現象はみとめなかった。右三角筋・右腸腰筋で施行した針筋電図では、安静時線維自発電位をみとめ、運動単位電位の多くは低振幅・多相性であり、また弱収縮にて早期動員をみとめたことから、活動性の筋原性変化と考えた。骨格筋CTでは、頸部多裂筋・頭半棘筋などの頸部伸筋群、傍脊柱筋などを中心とした筋萎縮と脂肪変性をみとめた (Fig. 1)。左三角筋で施行した筋生検では、筋線維の中等度の大小不同をみとめたが、筋束周囲の線維萎縮はみとめなかった。筋束内に壊死筋線維散在し、その中にマクロファージの集簇 (myophagia) をみとめたが、筋束周囲の間質や筋内鞘へのリンパ球浸潤はみとめなかった (Fig. 2A)。免疫組織化学では、MHC-1 は陰性で CD8 陽性細胞もみとめず、壊死筋線維内に CD68 陽性細胞を多くみとめ、また壊死筋線維に局限した補体の活性化をみとめた (Fig. 2B)。筋病理的には壊死性ミオパチーで、血清抗 SRP 抗体陽性であったことから、抗 SRP 抗体陽性の壊死性ミオパチーと診断した。

入院後経過：入院 25 日目プレドニゾロン (PSL) 40 mg/日を連日内服開始し、その後 20 mg/日まで週 5 mg ずつ減量、さらにその後 1 ヶ月に 2 mg ずつ減量した。CK は、治療開

始 1 ヶ月後に 383 IU/l、2 ヶ月後に 101 IU/l と改善をみとめ、治療開始 1 年後も 59 IU/l と安定して正常値を維持している。頸部伸筋筋力 (MMT) は、治療開始 2 ヶ月後には 3 レベル、3 ヶ月目には 4 レベルに改善し、治療開始 1 年後には、筋力は腸腰筋 4、頸部屈筋群 4、頸部伸筋群 4 であり、前傾姿勢・下肢肢帯筋筋力低下は軽度残存しているものの首下がりは見られていない。

考 察

本症例は首下がりで発症し、体幹筋・近位筋優位の筋力低下を生じた抗 SRP 抗体陽性ミオパチーの 87 歳・女性である。筋病理所見では、散在する筋線維壊死とマクロファージの浸潤をみとめたが、筋膜における MHC-I 発現や CD8 陽性 T リンパ球浸潤をみとめず、病理学的には壊死性ミオパチーと診断した。一般的に抗 SRP 抗体陽性ミオパチーでは、副腎皮質ステロイド治療単剤で治療に反応しにくいといわれているが⁷⁾、本症例では、プレドニゾロン単剤のみで筋力低下と首下がり・腰曲がりが改善し、血清 CK 値は正常化した。

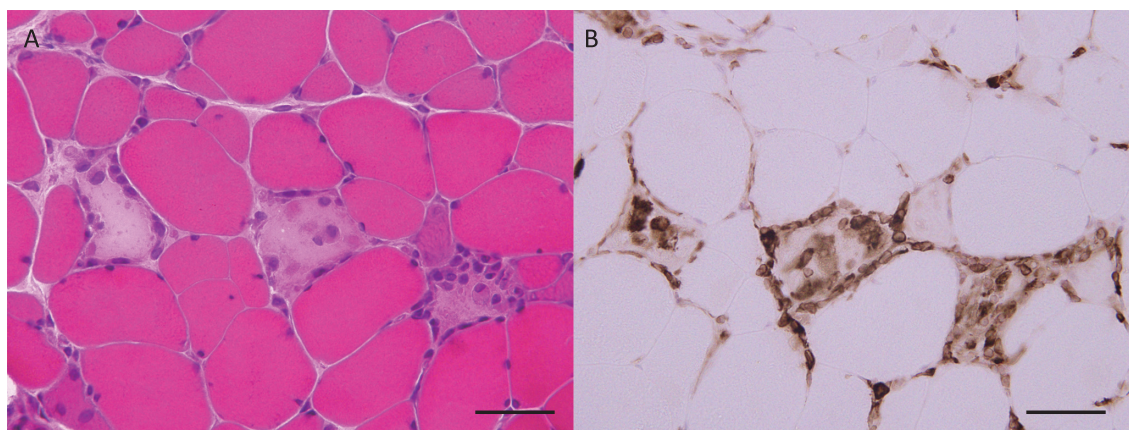


Fig. 2 The biopsied specimen of the left deltoid muscle.

(A) Moderate variation in fiber size and three necrotic myofibers with myophagia (Hematoxylin and Eosin staining). (B) Most of the infiltrating mononuclear cells were positive against CD68 antibody, suggesting macrophage-lineage (immunohistochemistry for CD 68). Bar = 50 μ m.

抗 SRP 抗体陽性ミオパチーは、ELISA あるいは免疫沈降法にて RNA 結合蛋白複合体である signal recognition particle (SRP) に対する抗体が検出される進行性のミオパチーである⁸⁾。臨床的には、近位筋優位の筋力低下で発症し、重度の筋力低下・筋萎縮を呈し、その一方で皮疹やレイノー現象などはともなわないことが多い^{9)~11)}。また筋病理所見は、散在性の筋線維壊死・再生像を中心とする壊死性ミオパチーであることが多いと報告されている^{7)9)~11)}。臨床像・病理像がことなることから、本疾患は抗 aminoacyl-tRNA 合成酵素 (ARS) 抗体陽性の多発性筋炎とはことなる疾患単位と考えられている¹²⁾。本疾患における筋力低下分布の特徴は、近位筋優位であることと嚥下障害がしばしばみられることである^{7)9)~11)}が、連続症例の報告では頸部筋をふくめて体幹筋障害についての記述は乏しく、頸部筋力低下について言及されているのは三輪らが報告した頸部屈筋・上肢帯筋優位に筋力低下をきたした症例報告のみである¹³⁾。また、首下がり呈した抗 SRP 抗体陽性ミオパチーはわれわれの渉猟した範囲では報告がない。

頭頸部の正常な直立姿勢は、頸部伸筋と頸部屈筋の筋力・筋トーンのバランスの上に維持されている。首下がり (dropped head syndrome) とは、このバランスが崩れて頸部伸筋の筋力低下あるいは頸部屈筋の筋緊張亢進により頸椎の前弯あるいは前屈が生じる現象であり、種々の神経筋疾患や錐体外路疾患で生じる¹⁴⁾。頸部屈筋群は、斜角筋・頸長筋・胸鎖乳突筋などから構成されるが、頸部伸筋群は、頸多裂筋・頭半棘筋・頸半棘筋・頸板状筋・頭板状筋・僧帽筋など比較的断面積が大きい多数の筋から構成されている。本症例では、筋 CT にて頸部多裂筋・頭半棘筋など頸部伸筋群優位の脂肪変性と筋萎縮をみとめた (Fig. 1A) が、頸部屈筋群の脂肪変性はめだたなかった。また体幹部においても傍脊柱筋の筋萎縮・脂肪変性がめだち (Fig. 1B) 本症例では、頸部から腰部

にかけての体幹伸筋群優位に筋障害が生じた結果、首下がりと腰曲がりを生じたと推測される。

一般的に首下がりを生じる筋疾患としては、封入体筋炎・ネマリンミオパチー・顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーなどが知られているが⁵⁾⁸⁾、頸部伸筋に局限したミオパチー (isolated neck extensor myopathy: INEM) でも生じることが注目されている²⁾。その一方で、炎症性ミオパチーの ENMC 診断基準では「頸部屈筋が頸部伸筋よりも強く障害される」とされており¹⁾、炎症性ミオパチーでありながら頸部伸筋優位の筋力低下を呈した点が、本症例の特徴であると考えられた。パーキンソン病治療中に首下がり呈した患者 19 例のうち 7 例が「壊死性ミオパチー」であったとする報告はあるが¹⁵⁾、これらの症例では、背景疾患や投与薬物の影響も考えられ、炎症性ミオパチーの一群として ENMC 基準で定義されている壊死性ミオパチーとは必ずしも同一の疾患群ではない可能性が残る。首下がり発症した純粋な壊死性ミオパチーの症例は、われわれの検索した範囲では Goh らの報告例のみである⁶⁾。彼らの症例は、52 歳男性で、頸部伸筋群の筋力低下で発症し、10 ヶ月後に近位筋筋力低下が出現、筋生検にて壊死性ミオパチーと診断されている。しかし、Goh らの症例では血清抗 SRP 抗体については記載されていないため、抗 SRP 抗体陽性ミオパチーであったかどうかは不明である。抗 SRP 抗体陽性ミオパチーでは、まれに頸椎直立位維持に重要な役割を果たしている頸部伸筋群や体幹筋群が優位に障害される症例があり、このようなばあい首下がりを呈する可能性があることを本症例は示唆していると考えられる。

首下がり発症し頸部伸筋群優位の筋力低下をみとめたばあい、すぐに局在性ミオパチー (IENM) と即断せず、併存する近位筋筋力低下がないか、あるいはその後近位筋筋力低下が出現してこないか十分経過を観察することが重要であると考え。また今後、抗 SRP 抗体陽性ミオパチーの頸部筋を

ふくめた体幹筋障害についても、症例を蓄積する必要がある。

一般的に抗 SRP 抗体陽性ミオパチーはステロイド抵抗性であり、免疫グロブリン大量静注療法や免疫抑制剤の追加が必要とされることが多い¹⁰⁾¹¹⁾。本症例では、治療開始後 2 ヶ月で CK が正常化したことから、ステロイド反応性はあったと考えているが、現在も軽度の下肢近位筋・体幹筋筋力低下が残存していることから、効果が十分ではなかった可能性は残る。しかしながら、87 歳と高齢であること、CK 値はすみやかに正常化したこと、外出時の歩行などの ADL が保てていることなどから、現時点では免疫抑制剤の追加をおこなわずに慎重に経過観察中である。

本症例は、第 95 回日本神経学会近畿地方会 (2011 年 12 月 17 日、京都) において発表した。

謝辞：血清抗 SRP 抗体の免疫沈降法での測定を施行していただきました慶応大学医学部リウマチ内科桑名正隆先生に深謝いたします。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Jessica E, Anthony A, Bryan R, et al. 119th ENMC international workshop: Trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004;14:337-345.
- 2) Kastrup A, Gdynia HJ, Nagele T, et al. Dropped-head syndrome due to steroid responsive focal myositis: a case report and review of the literature. *J Neurol Sci* 2008;267:162-165.
- 3) Finsterer J, Frank M, Krexner E. Steroid-responsive dropped-head-syndrome due to polymyositis. *Joint Bone Spine* 2010;77:485-486.
- 4) Leano AM, Miller K, White AC, et al. Chronic graft-versus-host disease-related polymyositis as cause of respiratory failure following allogeneic bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:1117-1120.
- 5) Kataoka H, Sugie K, Terashima M, et al. Isolated inflammatory myopathy with rimmed vacuoles presenting with dropped head. *Neuromuscul Disord* 2009;19:853-855.
- 6) Goh KJ, Wong KT, Tan CT, et al. Myopathic dropped head syndrome: a syndrome of mixed aetiology. *J Clin Neurosci* 2000;7:334-336.
- 7) Miller T, Al-Lozi MT, Lapate G, et al. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:420-428.
- 8) Targoff IN, Johnson AE, Miller FW. Antibody to signal recognition particle in polymyositis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1361-1370.
- 9) Kao AH, Lacomis D, Lucas M, et al. Anti-signal recognition particle autoantibody in patients with and patients without idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 2004;50:209-215.
- 10) Hengstman GJD, ter Laak HJ, Vree Egberts WTM, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotizing myopathy. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1635-1638.
- 11) Takada T, Hirakata M, Suwa A, et al. Clinical and histopathological features of myopathies in Japanese patients with anti-SRP autoantibodies. *Mod Rheumatol* 2009;19:156-164.
- 12) Love LA, Leff RL, Fraser DD, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patients groups. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:360-374.
- 13) 三輪道然, 中村由紀, 長坂高村ら. 筋萎縮が頸筋と上肢帯にほぼ限局してみとめられた抗 SRP 抗体陽性多発筋炎の 1 例. *臨床神経* 2012;52:234-238.
- 14) Umapathi T, Chaudhry V, Cornblath D, et al. Head drop and camptocormia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:1-7.
- 15) Gdynia HJ, Sperfeld AD, Unrath A, et al. Histopathological analysis of skeletal muscle in patients with Parkinson's disease and 'dropped head'/'bend spine' syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:633-639.

Abstract**Head drop syndrome in a patient with immune-mediated necrotizing myopathy with anti-signal recognition particle antibody: a case report**

Yukie Kushimura, M.D.¹⁾, Kensuke Shiga, M.D.¹⁾, Mao Mukai, M.D.¹⁾,
Masakatu Yoshida, M.D.¹⁾, Toshiki Mizuno, M.D.¹⁾ and Masanori Nakagawa, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Graduate School of Medicine

We report an 87-year-old female patient who presented a dropped head and progressive weakness in proximal muscles over five months. The value of serum creatine kinase was 2,708 IU/l and the antibody against signal recognition particle (SRP) was detected by means of immunoprecipitation. The computed tomography of skeletal muscles revealed atrophy and fatty degeneration preferentially in the neck extensors and paraspinal muscles. The biopsied specimen of the deltoid muscle showed necrotic fibers scattered in fascicles with marked myophagia. The mononuclear cells in necrotic fibers were positive against CD68, leading to the diagnosis of immune-mediated necrotizing myopathy. We hypothesize that a group of patients with necrotizing myopathy can present a preferential involvement in neck extensors resulting in dropped head syndrome.

(Clin Neurol 2013;53:41-45)

Key words: immune-mediated necrotizing myopathy, anti-signal recognition particle antibody, dropped head syndrome, neck extensors
